

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE
BROMSULFALEIN-RESORPTION DER LEBER

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Elke Beyer

aus Würzburg

Würzburg 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0222

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DIE
BROMSULFALEIN-RESORPTION DER LEBER

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Elke Beyer
aus Würzburg

Würzburg 1967

Referent: Privatdozent Dr. med. W. Gross

Korreferent: Professor Dr. med. H. Franke

Tag der Promotion: **2 5. 1. 68**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Fragestellung	4
III. Methodik	5
a) Methode des Bromsulfaleintestes	5
b) Methode des Zwei-Farbstoff-Testes	5
c) Statistische Berechnungen	6
IV. Ergebnisse	9
V. Diskussion	11
VI. Zusammenfassung	21
VII. Tabellen und Kurven	23
VIII. Literatur	25

I. EINLEITUNG

Da die Leber zahlreiche Einzelfunktionen hat, kann man mit einer Funktionsprobe keinen befriedigenden Aufschluß über das funktionelle Geschehen in diesem Organ erhalten. Mit der Elektrophorese, den Gerinnungsfaktoren und den Serumlabilitätsproben hat man Methoden, die vorwiegend zur Prüfung des Eiweißstoffwechsels dienen. Durch die Galaktosebelastungsprobe erhält man Aussagen über den Kohlehydratstoffwechsel und mit Fermentreaktionen (SGOT, SGPT, LDH) Einblick in die biochemischen Funktionen der Leber. Ein großer Teil aus der Vielzahl von angegebenen Lebertesten ist nicht streng leberspezifisch, wie z. B. die Serumlabilitätsproben und die Fermentreaktionen. Gerade wegen der Vielzahl der Leberfunktionsprüfungen, die meistens nur Aufschluß über eine Partialfunktion in diesem Organ geben, besteht in zunehmendem Maße das Bedürfnis nach einem Test, der bei geringem Arbeits- und Zeitaufwand eine schnelle Orientierung über die Frage erlaubt, ob ein Leberschaden vorliegt oder nicht. Danach kann unter gezielter Fragestellung das ganze Spektrum der Leberdiagnostik einschließlich Leberpunktion zur weiteren Klärung herangezogen werden.

Dieser Forderung nach schnellem, einfachen Untersuchungsgang, Leberspezifität, großer Empfindlichkeit und Unschädlichkeit kommen am ehesten jene Tests nach, die die Entgiftungs- und Exkretionsfunktion der Leber mittels Farbstoffe prüfen. In vielen Untersuchungen ist gezeigt worden, daß durch chromodiagnostische Tests ein frühzeitigeres Erfassen auch von leicht-

teren Leberschäden möglich ist, als durch die anderen gebräuchlichen Testverfahren, da der Exkretionsmechanismus auch bei nur leichter Beeinträchtigung des Parenchyms sehr rasch eine Funktionsminderung zeigt. Diese Tests gewinnen heute durch die uns zur Verfügung stehenden optischen Geräte immer mehr an Bedeutung.

Die genannten Proben gehen zurück auf ABEL und ROWNTREE, die anfangs subcutan, später intravenös Phenoltetrachlorphtalein injizierten und die Ausscheidung des Farbstoffes in den Faeces nachwiesen. Durch McNeil wurde der Test modifiziert durch den Nachweis des ausgeschiedenen Farbstoffes mittels Duodenalsonde im Duodenum. Später wurde dann durch ROSENTHAL die Bestimmung der Farbstoffretention im Blut eingeführt.

1925 gingen ROSENTHAL und WITHE vom Phenoltetrachlorphtalein auf das Sulfonat des Phenoltetrabromphtalein über. Damit war eine Substanz gefunden, die schneller aus der Blutbahn eliminiert wurde, empfindlich auf Leberstörungen reagierte und keine Unverträglichkeitserscheinungen hervorrief. Gegen diesen Bromsulfalein-Test (BSF-Test), von dessen Wert und Brauchbarkeit viele Autoren überzeugt sind, erlangten andere Farbstoffteste wie Bengalrosa, Fluorescein, Azorubin-S, Indocyaningrün und Prontosil keine größere klinische Bedeutung.

Am gebräuchlichsten ist heute die Messung der Bromsulfaleinretention im Blut 45 Min. nach Gabe von 5 mg/kg Körpergewicht Bromsulfalein. In dieser sogenannten direkten Auswertung werden die Testergebnisse in mg% BSF-Retention oder in % Retentionsindex ausgedrückt. 1956 hat ZIMMER ein indirektes Auswertungsverfahren, den sogenannten Zweifarbstofftest (ZFT) angegeben. Er injizierte gleichzeitig mit BSF einen weiteren Farbstoff, das Trypanrot. Ursprünglich war dieser Farbstoff von

WOLLHEIM zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge angegeben worden. Er ist kolorimetrisch gut vom BSF zu trennen, ungiftig, stört die BSF-Elimination nicht und wird selbst nur sehr langsam aus der Blutbahn eliminiert. Auf diese Weise lassen sich aus der gleichen Blutprobe zwei Messungen durchführen. Durch den zusätzlichen Farbstoff, der während der Versuchsdauer einen konstanten Blutspiegel aufweist, wird

- 1) die aktive Plasmamenge ermittelt, aus der sich bei feststehender BSF-Dosierung die BSF-Anfangskonzentration ergibt und
- 2) wird gleichzeitig der BSF-Spiegel gemessen. Über Wertetabellen werden die Testergebnisse in % Eliminationsleistung der Leber angegeben.

II. FRAGESTELLUNG

An 102 lebergesunden und leberkranken Patienten wurde gleichzeitig der Bromsulfaleintest und der Zweifarbstofftest durchgeführt. Es sollte geprüft werden, ob sich ein wesentlicher Unterschied in der diagnostischen Aussagekraft der untersuchten Testverfahren ergibt. Außerdem sollte geklärt werden, inwieweit die Ergebnisse des Bromsulfaleintestes und des Zweifarbstofftestes miteinander vergleichbar und korrelierbar sind. Auf klinische Probleme sollte im Rahmen dieser Arbeit nur eingegangen werden, soweit sie für methodische Fragen von Bedeutung waren.

III. METHODIK

a) METHODE DES BROMSULFALEINTESTES

Es wird die Bestimmung der BSF-Konzentration nach 45 Minuten angewandt. Vom nüchternen Patienten werden 10 ml Blut aus einer Kubitalvene entnommen (Leerwert) und anschließend 5 mg/kg Körpergewicht BSF^{*} rasch injiziert. 3 und 45 Minuten post injectionem werden aus einer Kubitalvene des anderen Armes je 10 ml Blut entnommen und zusammen mit dem Leerwert zentrifugiert. Je 1 ml Serum der drei Proben werden mit je 2 ml NaCl und 1 Tropfen 10 % NaOH versetzt. Im Eppendorf-Photometer wird die Extinktion bei Spektralfilter 546 m μ abgelesen und nach der Formel

$$\frac{\text{Extinktion 45 Min.} \times 100}{\text{Extinktion 3 Min.}}$$

die BSF-Retention ermittelt.

b) METHODE DES ZWEI-FARBSTOFF-TESTES

Am nüchternen Patienten werden aus einer Kubitalvene etwa 10 - 12 ml Blut als Leerwert entnommen und durch die gleiche Kanüle 10 ml der fertigen Zweifarbstofflösung^{*} im Laufe von etwa 30 Sekunden injiziert, wobei eine Stoppuhr in Gang gesetzt wird, wenn die Hälfte der Test-Ampulle injiziert ist. Nach genau 10 Minuten wird eine Stauung am anderen Arm angelegt, aus einer

* Verwandt wurden die Farbstofflösungen "Bromthalein" und "Zwei-Farbstoff-Test" der Firma Merck.

Kubitalvene 10 - 12 ml Blut entnommen und zusammen mit dem Leerwert zentrifugiert. 2ml Serum des Leerwertes (a) und 2 x 2ml des farbstoffhaltigen Serums (b und c) werden abpipettiert. Probe a und b werden mit 4 ml 0,2 n HCL und Probe c mit 4 ml 0,2 n NaOH versetzt. Zur Trypanrot-Konzentrationsbestimmung wird das rotgefärbte Serum b gegen das Leerwertserum a im Eppendorf-Photometer bei Filter 498 m μ photometriert. Zur Bestimmung der BSF 10 Min. -Konzentration wird das violett gefärbte Serum c bei einem Filter von 546 m μ abgelesen. Die Testergebnisse werden über das Eliminationsdiagramm oder die Eliminationstabelle direkt in % Eliminationsleistung der Leber angegeben.

c) STATISTISCHE BERECHNUNGEN

Eine Betrachtung der Mittelwerte erschien in diesem Falle nicht angezeigt, da die einzelnen Werte nicht der Gauß'schen Verteilungskurve folgen. Durch die hohe Streuung um den Mittelwert hätte sich lediglich ein sehr grober Anhaltswert bieten können. Eine weitere Schwierigkeit bei der Wahl des geeigneten statistischen Verfahrens war die bewußte Benutzung der Ergebnisse in %-Zahlen, so wie es in den Routineuntersuchungen üblich ist, und nicht ein Vergleich der reinen Werte in mg % Farbstoff im Serum, wie sie sich aus den Extinktionswerten unschwer erhalten lassen. Es mußten also ein Wert für einen prozentualen Farbstoffgehalt mit einem Wert für eine prozentuale Beeinträchtigung der Leberleistung in Beziehung gesetzt werden.

Die statistische Berechnung folgte deshalb aus den angeführten Gründen dem von SPEARMAN angegebenen Verfahren der Rang-Korrelations-Koeffizienten. Die zu vergleichenden Reihen von

Testergebnissen werden hierbei jeweils der Größe nach geordnet und mit entsprechenden "Rangzahlen" belegt. Aus den beiden zueinander gehörenden Rangzahlen wird die Differenz gebildet und dann ins Quadrat erhoben nach den SPEARMAN'schen Formel:

$$e = 1 - \frac{6 \sum_{i=1}^n (p_i - q_i)^2}{n(n+1)(n-1)}$$

Eine weitere statistische Untersuchung wurde notwendig, als sich ergab, daß bei den vorliegenden Testergebnissen naturgemäß häufig gleiche Werte und damit auch gleiche Rangzahlen auftraten, was in der SPEARMAN'schen Rang-Korrelations-Methode nicht vorgesehen ist. Der mögliche Einfluß dieser sogenannten "ties" auf die Signifikanzberechnung wurde an Hand von Formeln, die M. KENDALL bei gehäuft vorkommenden ties innerhalb von Rang-Korrelationen entwickelt hat, geprüft. Dabei werden die ties der beiden Testreihen durch die Gleichungen

$$T' = \frac{1}{12} \sum_t (t^3 - t) \quad \text{und} \quad U' = \frac{1}{12} \sum_u (u^3 - u)$$

ermittelt und in die erweiterte Formel für die Signifikanzberechnung

$$e = 1 - \frac{6 [S(d^2) + T' + U']}{n^3 - n}$$

eingesetzt.

Zur Berechnung der "empirischen Regressionsgeraden", die eine Beziehung zwischen den beiden Testreihen mathematisch darlegt, wurden folgende Formeln benutzt:

$$1) \quad \hat{y} = \hat{a} x + \hat{b}$$

$$2) \quad \hat{a} = \bar{y} - \hat{b} \bar{x}$$

$$3) \quad \hat{b} = \frac{S_{xy}}{S_x^2} = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2}$$

Dabei bedeutet das Zeichen $\hat{}$ den Schätzwert, da die "wahre Regressionsgerade" nicht erfaßt werden kann. Der Querbalken über einem Ausdruck kennzeichnet den Mittelwert.

IV. ERGEBNISSE

An 102 leberkranken und gesunden Patienten wurden mit der oben angeführten Methodik die Untersuchungen mit einem Tag Abstand durchgeführt. Unverträglichkeitsreaktionen wurden im Verlauf unserer Untersuchungen nicht beobachtet. Auch die von anderen Autoren beschriebenen Phlebitiden nach BSF-Injektion traten in keinem Falle auf.

Bei beiden Testen wird die Leberfunktion an Hand ihrer Ausscheidungsfähigkeit von intravenös appliziertem BSF geprüft. Die Auswertung erfolgte einmal mit einem direkten Verfahren, d.h. die nach 45 Minuten noch im Plasma vorhandene Menge an Farbstoff wurde in Beziehung gesetzt zu dem als 100 % angenommenen Wert einer Blutentnahme nach 3 Minuten. Im Zweifarbstofftest wurde nach einem indirekten Auswertungsprinzip verfahren, auf dessen Theorie noch genauer eingegangen wird. Der nach 10 Minuten im Blut vorhandene Farbstoffwert wird über bestimmte Tabellen in % Eliminationsleistung der Leber angegeben.

Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden dann in einer Wertetabelle zusammengefaßt und in einem Diagramm graphisch dargestellt. Bei einer Betrachtung des Diagramms zeigte sich, daß ein linearer Zusammenhang zwischen beiden Testen hergestellt werden kann. An Hand der Werte wurde daraufhin dieser Zusammenhang zwischen den Testergebnissen mittels der Regressionsgeraden rechnerisch dargestellt und in das Diagramm eingezeichnet.

Dabei zeigte sich, daß die Werte sich mit unterschiedlicher Streubreite gut um die Regressionsgerade gruppieren. Da es auf einen Vergleich klinisch gebräuchlicher Meßergebnisse an-

kam, bedingte diese Forderung zwangsläufig, daß nur ein statistischer Wertevergleich nach dem oben genannten Verfahren möglich war und brauchbare Ergebnisse lieferte. Die statische Untersuchung der aus Werten und Diagramm bereits vermuteten Korrelation nach dem SPEARMAN' schen Rang-Korrelations-Koeffizienten einschließlich der Überprüfung über die Einwirkung der ties nach KENDALL, ergab tatsächlich eine hoch signifikante Korrelation. Es zeigte sich also, daß zwischen BSF-Test und ZFT kein wesentlicher Unterschied in der diagnostischen Aussagekraft besteht. Es ist durchaus angängig, ihre Werte miteinander zu vergleichen.

V. DISKUSSION

Leberkrankheiten, vor allem die durch einen steigenden Konsum von Alkohol, Mißbrauch von Arzneimitteln und durch den Diabetes hervorgerufenen Leberschäden erlangen in Klinik und Praxis eine zunehmende Bedeutung. Gerade für die beginnende Leberfunktionsstörung, deren Erfassung von großer therapeutischer Wichtigkeit ist, haben die chromodiagnostischen Verfahren sich als treffsicherer erwiesen als die übrigen Leberfunktionsproben, wie z. B. die Serumlabilitätsproben etc.

Unter den Farbstoffmethoden nehmen der Bromsulfaleintest (BSF-Test) und seine Modifikation, der Zweifarbstofftest (ZFT) eine zentrale Stellung ein. Zunächst soll auf die theoretischen Grundlagen beider Teste eingehend eingegangen werden.

Das BSF ist eine leicht wasserlösliche Verbindung, die im alkalischen eine rot-violette Farbe zeigt, während sie im neutralen und sauren Milieu farblos ist. Seine größte Absorption liegt bei 580 m μ . Bei Eintritt in die Blutbahn erfolgt eine starke Bindung mit niederer Dissoziationskonstante an die Serumalbumine, die bei "physiologischen" Konzentrationen sogar "quantitativ" sein soll (BENNHOLD).

Seit den Versuchen von BRAUER und PESOTTI, die mit S³⁵ markiertes BSF verwandten, erscheint es bewiesen, daß die Ausscheidung aus der Blutbahn hauptsächlich durch die Leber erfolgt. Nur bis zu 1 % des Farbstoffes kann normalerweise auch durch die Nieren ausgeschieden werden.

Trägt man die BSF-Blutspiegel in ein lineares Koordinatensystem ein, so erhält man eine parabolische Kurve; d. h. , daß die Aus-

scheidung zu jedem Zeitpunkt mit einer anderen Geschwindigkeit erfolgt, nämlich zu Testbeginn am größten ist und dann laufend abnimmt. Verwendet man ein semilogarithmisches System, so erhält man einen vorwiegend geraden Kurvenverlauf, an Hand dessen man eine Einteilung des Eliminationsvorganges in 3 Stadien getroffen hat (GOODMANN, INGELFINGER, RIESS, ZIMMER u. a.).

In der ersten Phase findet man einen unregelmäßigen Kurvenverlauf, der durch die Verteilung des Farbstoffes in der Blutbahn bedingt ist und nach $2\frac{1}{2}$ bis 3 Minuten abgeschlossen ist. Danach setzt der exponentielle Eliminationsverlauf ein, der die zweite Phase darstellt und nach ca 20 - 30 Minuten von einem wieder unregelmäßigen dritten Stadium abgelöst wird. Die Störung dieses Kurvenverlaufs, wobei nicht selten wieder ein kurzfristiges Ansteigen des BSF-Blutspiegels beobachtet wird, wird auf verschiedene Faktoren zurückgeführt. Man spricht vom Sättigungseffekt (NEUMAYR), der durch eine schnelle Überführung des BSF vom Blut in die Leberzelle und eine langsamere Transferierung von der Zelle in die Galle zustande kommen soll. Auch die Rückresorption von BSF aus dem Darm im Sinne des "enterohepatischen Kreislaufes" wurde diskutiert. Am wahrscheinlichsten ist wohl, daß bei dem sehr langsamen Eliminationsverlauf in dieser Phase die geringen extrahepatischen Einflüsse (Abgabe von BSF, das an das RES gebunden war), die bei hoher Ausscheidungsgeschwindigkeit zu minimal sind, jetzt ins Gewicht fallen.

Üblicherweise wird in Deutschland nach einer Dosierung von 5 mg BSF/kg Körpergewicht nach 45 oder 60 Minuten die Retention bestimmt in mg% retinierten Farbstoffes. Normal sind Werte von 0,2 - 0,4 mg%, bzw. 0,1 mg%.

In unserem Falle haben wir die Konzentration, die wir bei einer ersten Blutprobe nach 3 Minuten post injectionem fanden, als Ausgangskonzentration betrachtet und als 100 % angesetzt. Damit verglichen wir dann prozentual den Konzentrationswert nach 45 Minuten, der bis zu 6 % als Normalwert gilt.

Dieser sogenannten direkten Auswertungsmethode stehen weitere Verfahren gegenüber, die die Leberleistung nur aus der oben angeführten 2. Phase des Eliminationsvorganges bestimmen. In dieser Phase werden bei Lebergesunden bis zu 90 % der injizierten BSF-Menge aus dem Blut eliminiert. Die Geschwindigkeit, mit der dies erfolgt, ist eine Funktion der Farbstoff-Konzentration und der Leberleistung; folglich ist die Leberleistung abhängig vom Konzentrationsablauf in Beziehung zur Zeit. Damit kann man die Leberfunktion bereits in der 2. Phase des BSF-Testes erfassen durch das Gefälle, das dieser geradlinig verlaufende Kurvenabschnitt aufweist. Hat man 2 Blutwerte abgenommen, läßt sich aus diesen das Gefälle der exponentiellen Elimination nach der Formel

$$EK = \frac{\log y_1 - \log y_2}{t_2 - t_1}$$

berechnen, wobei y_1 und y_2 die Farbstoffkonzentrationswerte zu zwei Zeiten t_1 und t_2 darstellen. Dieser Wert wurde nach DOST als Eliminationskonstante (EK) bezeichnet. Im allgemeinen werden die Werte der Eliminationskonstante, die kleiner als 0,045 sind, als pathologisch angesehen.

INGELFINGER und Mitarbeiter gaben die "prozentuale Eliminationsrate" (PER) als Maß für die Leberleistung an. Damit ist die in % ausgedrückte Menge an im Blut vorhandenen BSF gemeint, die pro Minute eliminiert wird. Als Normwerte werden 10 - 16 % angegeben.

GOODMANN bestimmte die BSF-Clearance als Funktionsprobe für die Leberleistung. Sie gibt an, wie viel Plasma pro Minute von dem Farbstoff befreit wird. Als Normwerte gelten Werte über 4 ml Plasma/min und kg.

PREISIG und Mitarbeiter arbeiteten mit einer weiteren Modifikation des BSF-Testes, die sie allerdings nur bei Patienten mit einer Hepatitis prüften. Mittels der "maximalen Transportkapazität" (T_m) und der "relativen Speicherfähigkeit" (S) verfolgten sie den Verlauf von Hepatitis-Fällen. Unter maximaler Transportkapazität wird die Leistung der Leberzelle, BSF in die Galle überzuführen verstanden, während die relative Speicherfähigkeit bestimmt wird durch den Gradienten von Farbstoffaufnahme in die Leber pro Farbstoffkonzentrationsänderung im Plasma-blutspiegel. Im Beginn der Erkrankung waren beide Größen stark reduziert. Dabei war die T_m deutlicher beeinträchtigt, als die S , die auch früher wieder zur Norm zurückkehrte. Dabei bestanden eindeutige Korrelationen zu der Höhe des Bilirubinspiegels und den bioptisch gewonnenen histologischen Bildern.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Versuche von CANTAROW und Mitarbeiter hingewiesen. Sie injizierten Hunde, denen eine Duodenalfistel angelegt worden war, 5 mg/kg Körpergewicht BSF intravenös und prüften das Erscheinen des Farbstoffes in der Galle. Dabei stellten sie fest, daß nach einmaliger intravenöser Gabe bereits nach 15 Minuten BSF in der Galle nachweisbar war. Nach 1 Stunde waren 41,9 % bis 69,8 % der gesamten injizierten Farbstoffmenge in die Galle sezerniert worden.

Alle die genannten indirekten Auswertungsverfahren haben sich nicht durchsetzen können, obwohl ihnen eine bessere Erfassung

gerade von feineren Funktionsstörungen der Leber zugeschrieben wird. Das liegt sicher zum Teil daran, daß Untersuchungsgang und Auswertungsverfahren so schwierig sind, daß sie für Routine-Untersuchung in Klinik und Praxis nicht verwandt werden können. Zum anderen sind ihre Werte wie Eliminationskonstante von 0,01 oder Clearance von 1 ml Plasma/min und kg weniger plastisch, als z. B. eine Farbstoffretention von 40 %.

Durch ZIMMER wurde 1956 ein Verfahren angegeben, das ebenfalls mit der Eliminationskonstante arbeitet, aber einen einfachen Untersuchungsgang aufweist und über Wertetabellen ein direktes Ablesen der Leberleistung in % ohne jegliche Rechnerei ermöglicht. Er ging davon aus, daß für die Eliminationskonstante die Menge an BSF uninteressant ist und verließ die übliche Dosierung zugunsten einer feststehenden Test-Dosis von 300 mg BSF. Um die Anfangskonzentration, ohne die die Eliminationskonstante nicht berechnet werden kann, genau zu erhalten, benötigt man die Plasmamenge, in der sich die 300 mg BSF verteilen. Da nach WOLLHEIM besonders bei Leberparenchymerkrankungen eine Verminderung der aktiven Plasmamenge auftritt, injizierte ZIMMER gleichzeitig mit dem BSF einen zweiten Farbstoff, das Trypanrot. Dieses wird nur langsam eliminiert, hat also während der ganzen Testdauer praktisch seinen Anfangskonzentrationswert. Damit läßt sich die Plasmamenge bestimmen, woraus sich bei feststehender BSF-Dosierung die Anfangskonzentration ergibt. Mit einer Blutentnahme 10 Min. post injectionem lassen sich also Anfangskonzentration berechnen und gleichzeitig der bestehende BSF-Blutspiegel messen und damit die Eliminationskonstante angeben. Aus Tabellen kann dann für jeden beliebigen Wert das Ergebnis direkt in % Leberleistung abgelesen werden. Beide Verfahren, der direkte BSF-Test wie der indirekte ZFT ha-

ben sich als Routineuntersuchungen in der Leberdiagnostik in Klinik wie Praxis eingeführt und bewährt.

Es erhebt sich nun die Frage, ob es möglich ist, beide Tests so miteinander zu vergleichen, daß z. B. bei Patienten, bei denen durch den einen Test eine Verminderung der Leberfunktion aufgezeigt wurde, eine Aussage über den Verlauf möglich ist, auch wenn die Kontrolluntersuchungen mit dem anderen Testverfahren durchgeführt wurden. Ein Beitrag zur Klärung dieses Problems sollte durch meine Untersuchungen geleistet werden.

Ein Weg zum Vergleich führt möglicherweise über die Regressionsgerade, die rechnerisch aus den vorliegenden Werten ermittelt wurde. Bei ihrer Betrachtung zeigt sich, daß die auf den ersten Blick scheinbar große Streubreite vorwiegend nur dadurch hervorgerufen wird, daß im Bereich der normalen BSF-Werte relativ häufig bereits pathologische ZFT-Werte erscheinen. Dies hat wohl z. T. seinen Grund in der höheren Empfindlichkeit des Testes, der wesentlichere Faktor scheint aber wohl an der höheren Störanfälligkeit des Verfahrens zu liegen. Durch Hämolyse, die bei der Abnahme der Blutprobe leicht entstehen kann, wird z. B. das Ergebnis verfälscht, da Hämoglobin und Trypanrot stark interferieren und dadurch eine falsche Anfangskonzentration von BSF ermittelt wird. Hinzu kommt die häufig beobachtete Flockung des Serums bei Zugabe von HCL, die allerdings durch sorgfältiges Umrühren vermieden werden kann. Auf Grund der statistisch signifikanten Korrelation kann man aber trotz der in der graphischen Darstellung scheinbar hohen Streubreite den Schluß ziehen, daß es an Hand von Regressionsgeraden durchaus möglich ist, für einen bestimmten Wert des einen Testes, den ihm entsprechenden Wert des anderen Testes zu ersehen.

1959 berichtete E. ZERBST über methodische Untersuchungen zwischen BSF-Test und ZFT. Bei 50 leberkranken und gesunden Patienten wurden beide Teste gleichzeitig durchgeführt. Die Ergebnisse des BSF-Testes wurden dabei in mg% BSF der Blutentnahme nach 60 Minuten ausgedrückt. Sowohl im Diagramm, als auch in der Werte-Tabelle zeigte sich keine Konkordanz zwischen den Werten des ZFT und denen der BSF 60 Minuten Konzentrationsbestimmungen. Der Verfasser führt die Diskrepanz zwischen beiden Methoden auf eine mangelnde Genauigkeit des BSF-Testes zurück, die durch die Unsicherheit in der Plasmabestimmung mittels des Körpergewichts des Patienten begründet ist. Auch extrahepatische Einflüsse, die in der letzten Phase der BSF-Elimination auftreten, werden diskutiert.

Auf Grund meiner Untersuchungen ließ sich diese Diskrepanz nicht bestätigen. Ein Grund könnte in der unterschiedlichen Methodik des BSF-Testes liegen. Das unsichere Verhältnis von Plasmavolumen und Körpergewicht bei Leberkranken spielt bei der Bestimmung der 60 Minuten-Konzentration wohl eine größere Rolle als Störfaktor, als bei der von mir angewandten Methodik, die zwar ebenfalls dadurch beeinträchtigt wird, aber durch die Bestimmung der Anfangskonzentration (Blutentnahme nach 3 Minuten) bestrebt ist, diesen Unsicherheitsfaktor möglichst klein zu halten. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für die unterschiedlichen Ergebnisse beider Arbeiten wäre in der Wahl des statistischen Verfahrens zu suchen, das bei ZERBST nicht näher angegeben wird. Gerade bei Untersuchungen mit weit streuenden Testergebnissen wie im vorliegenden Falle, ist es von entscheidender Bedeutung, eine statistische Methode zu benutzen, die für die weit auseinander liegenden Werte speziell geeignet ist und dadurch gültige Aussagen erlaubt.

Eine weitere Arbeit von RIESS und SCHÖN, die sich in der Hauptsache mit den theoretischen Grundlagen beider Teste befaßt und sie nacharbeitet, erwähnt gleichfalls eine mangelnde Übereinstimmung. Dabei wurde an 50 Patienten der 45 Minuten-Retentionsindex und der ZFT durchgeführt. Die Verfasser stellten dabei eine nur ungefähre Übereinstimmung in 75 % der Fälle fest und empfehlen auf Grund ihrer Untersuchungen den ZFT als zuverlässigeren, empfindlicheren Test. Da es sich bei dem Vergleich im Rahmen ihrer Arbeit nur um eine Nebenuntersuchung handelte, wird auf genauere Schilderung der Vergleichsmethoden nicht eingegangen.

Dagegen empfehlen DEMLING und TEUBNER als geeignetste Methode die Bestimmung der Plasmakonzentration nach 60 Minuten, die auch die beste Übereinstimmung mit histologischen Befunden ergeben habe. DEMLING unterteilt den Test

- 1.) in die Durchmischungsphase,
- 2.) Absorptions- und Konjugationsphase und
- 3.) in die Exkretionsphase.

Die Absorptionsphase sei dabei nicht nur von der Leberzelleistung, sondern auch von der Durchblutung des Organs abhängig. Dem ist entgegenzuhalten, daß normale Durchblutungsschwankungen der Leber durch die hohe Breite der Test-Normwerte aufgefangen werden. Zu "falschen positiven" Ergebnissen kommt es erst bei dekompensierten Herzen durch Rückstau venösen Blutes und mangelnden O_2 -Antransport, die dann aber auch bald zu einer hypoxämischen Schädigung des Leberparenchyms führen und dadurch einen positiven Testausfall bedingen (RIESS und SCHÖN). Außerdem weist DEMLING darauf hin, daß mit dem ZFT und der Bestimmung des 45 Min. -Retentionsindex die Phase der Exkretion in die Galle nicht oder nicht voll erfaßt wird.

UTHGENANNT und Mitarbeiter beschäftigten sich mit vergleichenden Untersuchungen von BSF-Test und Radio-Bengalrosa-Test. Sie entschieden sich für den Radio-Bengalrosa-Test als die genauere, schnellere und gefahrlosere Methode. Der BSF-Test wurde nach der direkten Methode als 45 Min. -Retentionsindex und der indirekten Methode nach ZIMMER durchgeführt. Dabei gab es in beiden Gruppen in gleichem Prozentsatz falsche Befunde. (Die Diagnose war laparaskopisch und histologisch gesichert.) Nur in den Fällen mit chronischer Hepatitis schien der BSF-Test nach ROSENTHAL eine exaktere Minderung der Exkretionsleistung aufzuzeigen. Es handelte sich dabei um schwach pathologische Befunde, die möglicherweise bei dem ZFT dadurch übersehen werden, daß durch den exponentiellen Charakter der Funktion in der Frühphase methodische Fehler stärker und häufiger zu einer falschen Berechnung der aktuellen Plasmakonzentration führen. In daraufhin durchgeführten Kontrolluntersuchungen sahen die Verfasser diesen Unterschied nicht mehr. Auf Grund ihrer Ergebnisse stellen sie fest, daß die Originalmethode nach ROSENTHAL und die Modifikation nach ZIMMER hinsichtlich ihrer diagnostischen Aussagekraft gleichen Wert besitzen.

An Hand meiner Ergebnisse sehe ich ebenfalls keine erhebliche Differenz in dem diagnostischen Wert beider Teste. Beide Methoden haben ihre Vor- und Nachteile. Ein wesentlicher Vorteil des ZFT ist die Verkürzung der Untersuchungsdauer auf 10 Minuten, die ihn gerade für ambulante Kontrollen geeignet erscheinen läßt. Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß man zur Festsetzung der Dosierung nicht erst das Körpergewicht der Patienten bestimmen muß. Ein Nachteil der Methode nach ZIMMER liegt in der hohen Störanfälligkeit, die eine Beurteilung oft erschwert. So führen z. B. auch geringgradige Hämolysen bei den Blutabnahmen zu falschen Test-

ergebnissen. Bei der kurzen Testzeit spielen zudem Zeitfehler eine größere Rolle. Auch andere methodische Ungenauigkeiten fallen in der Frühphase gerade bei schwach pathologischen Leberbefunden stärker ins Gewicht. Die lange Verweildauer des Trypanrots, das z. B. die Bilirubinbestimmung im Serum bis zu 6 Tagen nach der Injektion stört, kann einen weiteren Nachteil bedeuten.

An der hohen Treffsicherheit der Leberfunktionsprüfung mit Farbstoffen, speziell dem BSF, besteht kein Zweifel. Unterschiedliche Auffassungen herrschen nur über die geeignetere Durchführung des Testes nach der Originalmethode von ROSENTHAL oder der Modifikation nach ZIMMER. Unterschiede im diagnostischen Wert, die zur Bevorzugung des einen oder anderen Verfahrens führten, ließen sich durch die vorliegenden Untersuchungen nicht bestätigen. Um die Vor- und Nachteile weitgehend auszunutzen, bzw. auszuschalten, wäre es empfehlenswert, an den eigentlichen ZFT, der mit der Blutentnahme nach 10 Minuten abgeschlossen ist, noch eine Spätkontrolle nach 60 Minuten anzuschließen. Damit erfaßt man dann nicht nur einen Teil aus der Frühphase, sondern bezieht weitgehend den gesamten Eliminationsvorgang in die Untersuchungen mit ein.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An leberkranken und lebergesunden Patienten wurden mit einem Tag Abstand Leberfunktionsprüfungen mittels Bromsulfalein (BSF) vorgenommen. Klinische Probleme blieben im Rahmen dieser Arbeit weitgehend unberücksichtigt, soweit sie nicht auch für methodische Fragen von Bedeutung waren.

Es wurde einmal der 45 Min. -Retentionsindex nach Gabe von 5 mg/kg Körpergewicht BSF bestimmt, zum anderen der Zweifarbstofftest nach ZIMMER durchgeführt. Bei dem Vergleich der direkten und der indirekten Auswertungsmethode ergab sich bei den vorliegenden Untersuchungen eine Konkordanz der Ergebnisse. Auf Grund der signifikanten Korrelation wurde eine Regressionsgerade rechnerisch ermittelt, die einen Vergleich beider Teste ermöglichen soll.

Sodann wurden die theoretischen Grundlagen der Leberfunktionsprüfung durch Chromodiagnostik aufgezeigt. Es wurde ausgeführt, daß von einigen Autoren (ZERBST, RIESS und SCHÖN) keine, oder nur eine annähernde Konkordanz zwischen Bromsulfalein- und Zwei-Farbstoff-Test gefunden wurde; die möglichen Ursachen für diese, von meinen Untersuchungen abweichenden Resultate, wurden diskutiert.

DEMLING und TEUBNER heben auf Grund ihrer Untersuchungen den Bromsulfalein-Test in der Originalmethode nach ROSENTHAL als am geeignetsten zur Leberdiagnostik hervor. Im Gegensatz dazu empfehlen UTHGENANNT und Mitarbeiter den Radio-Bengalrosa-Test, der den herkömmlichen Farbstoffmethoden überlegen

sei. In einer Nebenuntersuchung stellen sie fest, daß sie keine wesentliche Diskrepanz zwischen Bromsulfalein- und Zwei-Farbstoff-Test finden konnten. ,

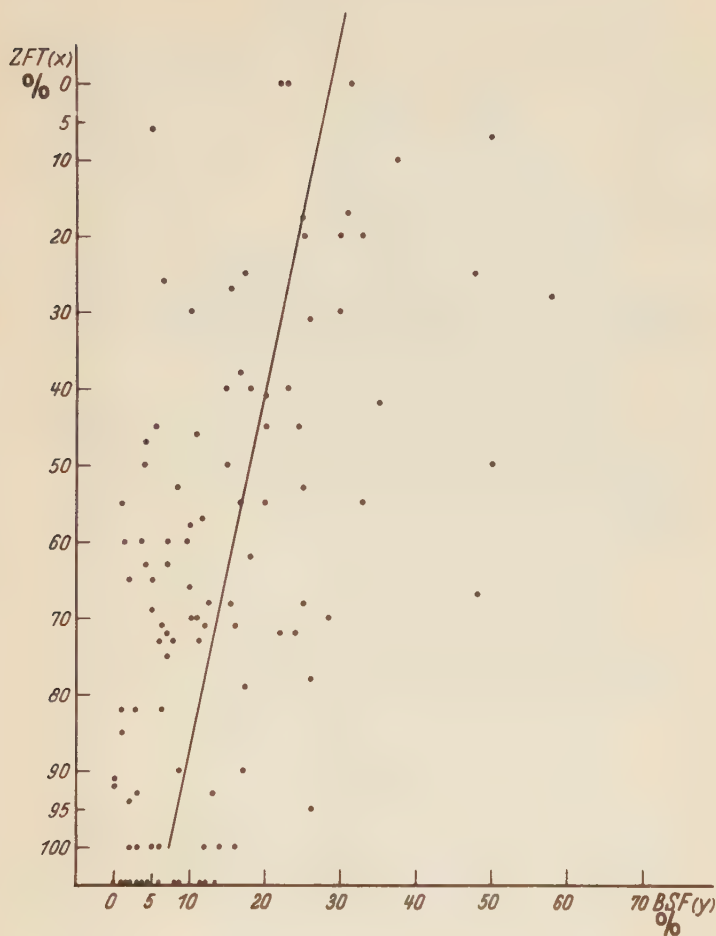
Es wird betont, daß sich auch auf Grund meiner Untersuchungen ein wesentlicher Unterschied in der diagnostischen Aussagekraft der Originalmethode nach ROSENTHAL und der Modifikation nach ZIMMER nicht ergeben hat.

W E R T E T A B E L L E

BSF-Test %	ZF-Test %	BSF-Test %	ZF-Test %
20	41	6, 3	82
48, 3	67	6, 4	71
2	100	23	40
31, 7	17	7, 7	73
3, 5	60	7	72
18	62	13	93
6, 7	100	2	100
30	30	10, 3	30
22	72	11, 6	100
26	0	6, 6	100
32, 9	55	9, 6	60
26, 1	31	4	47
2	92	10	66
50	50	4, 2	63
12, 1	71	7	63
50	7	14, 8	40
6, 5	26	20	55
6	73	24	72
26	78	58	28
11	70	16	100
7, 1	75	22	0
1	55	17	90
35, 2	42	10	58
8, 3	100	8, 4	53
16, 1	71	11, 6	57
1	82	11, 9	100

BSF-Test %	ZF-Test %	BSF-Test %	ZF-Test %
16,8	55	47,9	25
15,6	27	5	69
1	93	31,4	0
2	65	2,7	82
18	40	12	100
14	100	4	50
3	100	24	100
4,4	100	1	100
1	85	3	100
16,7	38	0	91
37,5	10	10,8	46
6	100	2	94
47,9	84	5,2	100
5	6	24,3	45
25	53	11,6	73
13,4	100	15,6	50
17,8	25	1,6	60
33	20	10,7	70
5,5	45	17,4	78
3,8	100	5,0	65
26,1	95	28,6	70
1,9	100	7	60
8,8	90	12	100
8,6	100	24	100
20	45	1	100

REGRESSIONSGERADE



Herrn Privatdozent Dr. med. W. Gross danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, für die Anleitung und Beratung bei der Anfertigung dieser Arbeit sowie für die Übernahme des Referates.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Professor Dr. med. H. Franke an dessen Klinik ich die experimentellen Untersuchungen durchführen durfte.

LITERATURVERZEICHNIS

- CANTAROW, A.,
WIRTS, C., SNAPE, W.,
MILLER, L. Excretion of Bilirubin and Brom-
sulphalein in bile
Amer. J. of Physiol. 154, 211 (1948)
- BARGON, G. und
HOCHMILLER, Chr. Der pathologische Zweifarbstoff-
test als Ausdruck morphologisch
faßbarer Leberparenchymerkrankungen
Acta hepato-splen. 13, 15 (1966)
- BENNHOLD, H.,
OTT, H., WIECH, M. Über den Bindungsunterschied
lebergängiger und nierengängiger
Substanzen an die Serumeiweißkörper
Dtsch. Med. Wschr. 1, 11 (1950)
- BRAUER, R.,
PESOTTI, R. Removal of bromsulphalein from
blood plasma by liver of rat
J. Pharmacol. a. Experiment. Therap.
97, 359 (1949)
- BRAUER, R.,
PESOTTI, R. Hepatic uptake and biliary excretion
of bromsulphalein in the dog
Amer. J. of Physiol. 162, 565 (1950)
- DEMLING, D. Ist zur Erfassung von Leberfunktions-
störungen der Bromsulfaleintest
oder der Zweifarbstofftest vorzuziehen?
Dtsch. Med. Wschr. 28, 1267 (1965)
- DOST, F.H. Der Blutspiegel
G. Thieme, Leipzig 1953
- EBERHARD, H.,
SCHMIDT, G. Vergleichende Untersuchungen über den
Prontosil- und Zwei-Farbstoff-Test
als Leberfunktionsprüfung
Dtsch. Med. J. 5, 251 (1957)
- FREY, E. Der Bromsulfaleintest und seine
Bedeutung als Leberfunktionsprobe
Dtsch. Med. Wschr. 78, 1622 (1953)

- GOODMANN, R.,
KINGSLEY, G. Sulfobromophtalein Clearance Test
J. Amer. Med. Ass. 153, 462 (1953)
- GORESKY, C.A. Initial distribution and rate of
uptake of sulfobromophtalein in
the liver
Amer. J. of Physiol. 207, 13 (1964)
- INGELFINGER, F.J.,
BRADLEY, S.E.,
MENDELOFF, A. Studies with Bromsulphalein. Its
disappearance from the blood
after a single intravenous injection
Gastroenterology, 11, 646 (1948)
- KENDALL, M.G. Rank Correlation Methods
Griffin, London 1962
- KLUTZ, W.,
WILDHIRT, E. Der Wert der Bromsulphaleinprobe
in der Leberdiagnostik
Med. Klin. , 49, 1322 (1954)
- KUHLMANN, H.,
RIEGEL, P. Ein Beitrag zur Bewertung des Brom-
sulphaleintestes unter besonderer
Berücksichtigung der gezielten Leber-
punktion
Med. Klin. 58, 1924 (1963)
- NEUMAYR, A.,
PARZER, O.,
VETTER, H. Zur Problematik der Bromsulphalein-
Clearance als Leberfunktionsprüfung
Dtsch. Med. Wschr. 79, 1039 (1954)
- OPPENHEIM, M.,
ESSELIER, A.,
ROSENMUND, H. Kombinierte Leberfunktionsprüfungen,
mit besonderer Berücksichtigung
der Bromsulphaleinprobe.
Gastroenterologia 77, 18 (1951)
- PILLER, M. Eiweißbindung und Verteilung von
Bromsulphalein im Organismus
Schw. med. Wschr. 93, 1034 (1963)
- PREISIG, R.,
WILLIAMS, R.,
SWEETING, J.,
BRADLEY, S. Changes in Sulfobromophtalein Transport
and Storage by the Liver during Viral
Hepatitis in Man
Amer. J. of Med. 40, 170 (1966)
- RIESS, G.,
SCHÖN, H. Untersuchungen zur Auswertung des
Bromsulphalein-Tests
Ärztli. Forsch. 5, 245 (1960)

- ROSENTHAL, S.M.,
WHITE, E.C. Clinical application of the bromsulphalein test for hepatic function
J. Amer. Med. Ass. 84, 1112 (1925)
- SCHMITT, W.,
PIPPIG, L. Klinik und Organhämodynamik der
Fettleber
Dtsch. Med. Wschr. 13, 570 (1965)
- SCHNEIDER, E.M. Venous abnormalities following intra-
venous sodium sulfobromophthalein
administration
J. Amer. Med. Ass. 194, 339 (1965)
- STORM, R. Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathe-
matische Statistik und statistische
Qualitätskontrolle
VEB Fachbuchverlag, Leipzig 1965
- TEUBNER, K. Welchen diagnostischen Aussagewert
hat der Bromsulphalein-Test
Dtsch. Med. Wschr. 35, 1541 (1965)
- UTHGENANNT, H.,
DAHL, P.,
PIENIG, O. Vergleichende Untersuchungen mit dem
Radio-Bengalrosa und dem Bromsul-
phaleintest
Dtsch. Med. Wschr. 91, 211 (1966)
- WERNZE, H. Erweiterte Funktionsdiagnostik der
Leber mit Bromsulphalein
Med. Klin. 59, 1533 (1964)
- WOLLHEIM, E. Die Bestimmung der zirkulierenden
Blutmenge
Z. klin. Med. 108, 463 (1928)
- WOLLHEIM, E. Kreislauf und Wasserhaushalt bei
Hepatitis. (Der 6-Std. - Wasserversuch
als Leberfunktionsprüfung)
Dtsch. Med. Wschr. 76, 789 (1951)
- ZERBST, E. Methodische Untersuchungen zur Aus-
wertung des Bromsulphalein-Testes
Die Medizinische 6, 235 (1959)
- ZIMMER, V. Bromsulphalein-Leberfunktionstest
Ärztl. Forsch. 10, 68 (1956)
- ZIMMER, V. Der Zweifarbstofftest, Eine quantitative
Leberfunktionsprobe
Die Medizinische 49, 1838 (1957)

LEBENS LAUF

Am 2.12.1938 wurde ich als Tochter des Historikers Professor Dr. Hans Beyer und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Wolff, in Stuttgart geboren und nach der Umsiedlung nach Prag dort im Herbst 1944 eingeschult. Nach der Flucht besuchte ich weitere Volksschulen in Preetz und Detmold und Oberschulen in Detmold, Lübeck und Flensburg, wo ich am 26.2.1958 das Reifezeugnis erhielt.

Nach dem Abitur war ich ein halbes Jahr lang als Wandersportlehrerin in Flensburg tätig und begann im Winter-Semester 1958/59 das Studium der Medizin an der Universität zu Erlangen. Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung (Juli 1959) verließ ich Erlangen und absolvierte im April 1961 die ärztliche Vorprüfung an der Universität zu Würzburg. Das klinische Studium begann ich an der Hamburger Universität, kehrte im Sommer-Semester 1962 nach Würzburg zurück und bestand hier die ärztliche Prüfung am 14.7.1964.

Danach war ich zunächst im Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes tätig und arbeitete dann als Medizinalassistent in der internen und gynäkologischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik (Würzburg), der chirurgischen Abteilung des Julius-Spitals (Würzburg) und bei Herrn Dr. rer. nat. Dr. med. R. Stühler (niedergelassener Nervenarzt, Würzburg).

Mit Geltung vom 31.12.66 wurde mir die Bestallung als Arzt erteilt.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Stelle ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

E. Beyer

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143